Santé Canada Health Canada

Canada

Bulletin canadien des effets indésirables

Volume 17 • numéro 2 • avril 2007

www.santecanada.gc.ca/bcei

Dans ce numéro

Quétiapine : pancréatite et thrombocytopénie 1
Présentation de cas : Télithromycine et nécrolyse épidermique toxique 2
Orange amère (synéphrine) : mise à jour sur les effets cardiovasculaires 2
Déclarations d'effets indésirables — 2006 3
Sommaire des avis 4

Portée

Ce bulletin trimestriel prévient les professionnels de la santé des signaux potentiels qu'a pu révéler l'étude des notifications présentées à Santé Canada. Il s'agit d'un moyen utile pour diffuser de l'information sur les effets indésirables soupçonnés chez l'humain de certains produits de santé, avant d'entreprendre des évaluations intégrées des risques et des avantages et de prendre des décisions réglementaires. L'évaluation continue des profils d'innocuité des produits de santé dépend de la qualité de vos déclarations.

Pour signaler des effets indésirables

Communiquer sans frais avec Santé Canada ou avec un bureau régional de surveillance des EI

Téléphone : 866 234-2345
Télécopieur : 866 678-6789

Le formulaire de déclaration en ligne est disponible à :

www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/form/index_f.html

Quétiapine : pancréatite et thrombocytopénie

La quétiapine (Seroquel) est un antipsychotique atypique indiqué pour la prise en charge des symptômes de schizophrénie et des épisodes aigus de manie associés au trouble bipolaire[1]. Au Canada, la quétiapine est commercialisée depuis décembre 1997.

Du 1er décembre 1997 au 31 octobre 2006, Santé Canada a reçu 615 déclarations canadiennes d'effets indésirables (EI) soupçonnés d'être associés à l'utilisation de la quétiapine. Neuf déclarations portaient sur des cas de pancréatite et 11, sur des cas de thrombocytopénie. Aucun de ces EI n'est mentionné dans la monographie canadienne du produit[1].

Pancréatite

Les 9 cas signalés de pancréatite concernaient des patients âgés de 24 à 71 ans (âge médian de 32 ans). Un patient a eu une pancréatite hémorragique grave et un autre, une pancréatite nécrosante. Dans un cas, le patient a souffert de pancréatite à 2 reprises pendant qu'il prenait de la quétiapine. Dans 5 cas, la quétiapine était le seul médicament soupçonné; dans les 4 autres, on soupçonnait également d'autres médicaments qui, comme la quétiapine, ont déjà été associés à la pancréatite: clozapine, divalproex sodique, fénofibrate et minocycline[2,3].

De façon générale, la pancréatite aiguë se présente sous forme d'inflammation aiguë du pancréas qui peut ou non atteindre les tissus voisins[2]. Les calculs biliaires et la consommation importante d'alcool sont les causes les plus courantes[2]. La pancréatite d'origine médicamenteuse est moins courante et son incidence est de 2 % à 5 % des cas signalés de pancréatite aiguë dans la population générale[2]. Une consommation concomitante d'alcool a été signalée dans un des 9 cas déclarés à Santé Canada. La gravité de la pancréatite d'origine médicamenteuse varie: la majorité des patients se rétablissent sans morbidité à long terme, mais 5 % à 15 % des patients ont des complications qui mettent leur vie en danger[4]. Les personnes à risque de pancréatite d'origine médicamenteuse comprennent les personnes âgées qui prennent de nombreux médicaments, les patients séropositifs pour le VIH, les patients atteints de cancer et les patients qui prennent des immunomodulateurs[5].

Thrombocytopénie

Les 11 cas signalés de thrombocytopénie concernaient des patients âgés de 28 à 84 ans (âge médian de 63,5 ans). Dans 6 cas, la quétiapine était le seul médicament soupçonné. Dans un de ces 6 cas, on a réexposé le patient au médicament un mois après qu'il ait cessé de le prendre; la thrombocytopénie est réapparue 3 mois après la reprise du traitement à la quétiapine. Dans 5 cas, on soupçonnait également d'autres médicaments qui, comme la quétiapine, ont déjà été associés à la thrombocytopénie: citalopram, clozapine, olanzapine, pantoprazole, rofécoxib et zuclopenthixol[6-12].

La thrombocytopénie est habituellement définie par une numération plaquettaire inférieure à 150×10^9/L ou une diminution de celle-ci de 50 % par rapport au niveau de référence[6]. Dans certains rapports, on définit la thrombocytopénie d'origine médicamenteuse comme une numération plaquettaire de moins de 100×10^9/L[6]. La thrombocytopénie d'origine médicamenteuse, quoique relativement rare, peut être associée à des risques de morbidité et de mortalité[6]. Peut-être à cause de sa faible incidence et de sa nature idiosyncratique, la thrombocytopénie d'origine médicamenteuse n'est souvent

pas reconnue au cours des premiers essais cliniques de médicaments et n'est signalée pour la première fois qu'après leurs mises en marché[6].

Santé Canada continue de surveiller les EI soupçonnés d'être associés à la quétiapine. Les professionnels de la santé sont encouragés à déclarer tout cas de pancréatite ou de thrombocytopénie chez les patients qui prennent de la quétiapine.

Nadia Aziz, BScPharm, Gilbert Roy, BPharm,
Santé Canada

Références

1. *Seroquel (comprimés de fumarate de quétiapine)* [monographie du produit]. Mississauga (Ont.): AstraZeneca Canada Inc.; 2006.
2. Eltoukhy A, Pearson NL. Drug-induced pancreatitis. *Rev Pharmaceut Can* 2006;139(6):58-60.
3. Gropper D, Jackson CW. Pancreatitis associated with quetiapine use. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(3):343-5.
4. Kale-Pradhan PB, Conroy JL. Pancreatitis. Dans : Tisdale JE, Miller DA, éditeurs. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. Bethesda (MD) : American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 2005. p. 537-47.
5. Adverse Drug Reactions Advisory Committee [ADRAC]. Drug induced pancreatitis. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2006;25(6):22.
6. Skrivin JA. Thrombocytopenia. Dans : Tisdale JE, Miller DA, éditeurs. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 2005. p. 649-59.
7. Kentos A, Robin V, Lambermont M, et al. Probable rofecoxib-induced thrombocytopenia. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(5):699-700.
8. Hirshberg B, Gural A, Caraco Y. Zuclopenthixol-associated neutropenia and thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2000;34(6):740-2.
9. Huynh M, Chee K, Lau DH. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with quetiapine. *Ann Pharmacother* 2005;39(7-8):1346-8.
10. Watson TD, Stark JE, Vesta KS. Pantoprazole-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2006;40(4):758-61.
11. *Célexa (comprimés de bromhydrate de citalopram)* [monographie du produit]. Montréal: Lundbeck Canada Inc.; 2006.
12. *Clozaril (comprimés de clozapine)* [monographie du produit]. Dorval (Qué.): Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.; 2006.

Présentation de cas

Les cas canadiens récents sont choisis en fonction de leur gravité, de leur fréquence ou du caractère inattendu des effets. Les présentations de cas sont considérées comme des effets soupçonnés et visent à stimuler la notification d'effets indésirables semblables.

Télithromycine (Ketek) : lien soupçonné avec une nécrolyse épidermique toxique

Une femme de 26 ans, avec des antécédents d'éruptions cutanées causées par la pénicilline et des sulfamidés et une intolérance gastrointestinale à l'érythromycine, s'est fait prescrire un traitement de 12 jours à la télithromycine (800 mg/j), un antimicrobien kétolide, contre une sinusite. Deux jours après cette thérapie, elle s'est présentée chez son médecin avec une sinusite, une pharyngite et une fièvre (39°C). On lui a prescrit un deuxième traitement de télithromycine à la même dose, ainsi qu'un traitement topique à l'acide fusidique ophthalmique. Plus tard le même jour, après avoir pris la première dose de télithromycine, la patiente a consulté de nouveau son médecin à cause d'une éruption cutanée et de picotements. On a mis fin à la thérapie à la télithromycine et lui a prescrit de la diphenhydramine et du cefprozil. Au cours de la nuit, elle a été hospitalisée après avoir été trouvée semi-consciente, les yeux et la peau rouges ainsi que les lèvres et le visage enflés. Le lendemain, sa fièvre (40,9°C) et son éruption cutanée persistaient et on l'a admise aux soins intensifs, où on a entrepris une thérapie à la clindamycine et à la vancomycine. Des cloques sont apparues au thorax, au dos et au visage. Elle avait les bras rouges et sa peau pelait de la tête aux cuisses; plus de 50 % du corps était atteint. Un syndrome de détresse respiratoire aiguë s'est développé qui a nécessité une intubation. Une biopsie de la peau a confirmé un diagnostic de nécrolyse épidermique toxique. La patiente a été transférée à une unité de soins aux brûlés. Quatre semaines après son admission à l'hôpital, elle a reçu son congé et s'est rétablie avec des séquelles. Elle avait des cicatrices au corps et au visage, avait perdu ses cils et était atteinte psychologiquement. Une description détaillée de ce cas a été publiée[1].

Référence

1. Hamel C. Une nécrolyse épidermique toxique associée à la télithromycine. *Québec Pharmacie* 2007;54(1):27-30.

Orange amère ou synéphrine : mise à jour sur les effets indésirables cardiovasculaires

La synéphrine est un agoniste α_1-adrénergique que l'on trouve dans l'orange amère (*Citrus aurantium*). Elle est utilisée comme substitut de l'éphédrine dans divers produits de santé naturels dont on fait la promotion pour la perte de poids. La vente de ces produits n'est pas autorisée au Canada. Les problèmes d'innocuité reliés à la synéphrine comprennent des effets sur la fréquence cardiaque et la tension artérielle, que la caféine potentialise considérablement[1,2]. Santé Canada a déjà avisé les consommateurs et les professionnels de la santé de ces effets indésirables (EI) cardiovasculaires potentiels[3,4].

Dans le numéro d'octobre 2004 du *Bulletin canadien des effets indésirables*, on signalait que du 1er janvier 1998 au 28 février 2004, Santé Canada avait reçu 16 déclarations canadiennes d'EI cardiovasculaires soupçonnés d'être associés à l'orange amère ou à la synéphrine[4]. Santé Canada continue de recevoir des déclarations d'EI soupçonnés d'être associés à des produits de santé naturels contenant de la synéphrine. Du 1er mars 2004 au 31 octobre 2006, 21 nouvelles déclarations canadiennes ont été reçues, dont 15 portaient sur des EI cardiovasculaires. De ces 15 cas, 10 étaient graves, dont un cas d'infarctus du myocarde. Certaines personnes peuvent présenter un risque accru d'EI associés à l'usage de produits contenant de la synéphrine :

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

- Personnes souffrant de problèmes cardiaques, de diabète, d'une maladie de la thyroïde, de troubles du système nerveux central, de glaucome, de phéochromocytome, d'hypertension, d'hypertrophie de la prostate ou qui ont des facteurs de risque connus de maladies cardiovasculaires[1].
- Personnes de poids insuffisant[1].
- Personnes qui prennent des hormones thyroïdiennes, des inhibiteurs de la monoamine oxydase, des médicaments pour contrôler la fréquence cardiaque ou la tension artérielle, ou des produits contenant de la caféine[1,4,5].

Les consommateurs devraient être au courant des EI graves potentiels lorsqu'ils utilisent des produits contenant de l'orange amère ou de la synéphrine et pourraient vouloir consulter un professionnel de la santé au sujet de leur usage. Les professionnels de la santé sont encouragés à poser à leurs patients des questions sur les produits de santé naturels qu'ils prennent et à signaler à Santé Canada tout EI soupçonné d'être associé à leur utilisation. On trouvera plus de renseignements sur l'utilisation sécuritaire des produits amaigrissants dans un article de *Votre santé et vous* qui sera publié sur le sujet, à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/iyh-vsv/index_f.html.

Stephanie Jack, MSc; Thérèse Desparlars-Renaud, MD, CCMF; Karen Pilon, RN, Santé Canada

Références

1. Haller CA, Benowitz NL, Jacob P. Hemodynamic effects of ephedra-free weight-loss supplements in humans. *Am J Med*. 2005;118(9):998-1003.
2. Bui LT, Nguyen DT, Ambrose PJ. Blood pressure and heart rate effects following a single dose of bitter orange. *Ann Pharmacother*. 2006;40(1):53-7.
3. *Santé Canada met en garde les Canadiens contre l'utilisation du « Thermonex »*. Ottawa : Santé Canada; 28 mai 2004. Disponible à : www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2004/2004_30_f.html (consulté le 12 janvier 2007).
4. Jordan S, Murty M, Pilon K. Produits contenant de l'orange amère ou de la synéphrine : effets indésirables cardiovasculaires soupçonnés. *Bull Can EI* 2004;14(4):3.
5. Gray S, Woolf AD. Citrus aurantium used for weight loss by an adolescent with anorexia nervosa. *J Adolesc Health*. 2005;37(5):415-6.
6. Firenzuoli F, Gori L, Galapai C. Adverse reaction to an adrenergic herbal extract (*Citrus aurantium*). *Phytomedicine*. 2005;12(3):247-8.
7. *Gen-levothyroxine (levothyroxine)* [monographie du produit]. Toronto : Genpharm Inc.; 2005.

Déclarations d'effets indésirables — 2006

En 2006, Santé Canada a reçu des déclarations portant sur 10 518 nouveaux cas canadiens d'effets indésirables (EI) soupçonnés d'être associés à des produits de santé (produits pharmaceutiques, produits biologiques [p. ex., dérivés plasmatiques ainsi que les vaccins thérapeutiques et diagnostiques], produits de santé naturels et produits radiopharmaceutiques) provenant de 14 549 déclarations. La déclaration initiale et tous les renseignements reçus par la suite sous forme de suivi sont regroupés et considérés comme un même cas. La plupart des cas canadiens ont été signalés par des professionnels de la santé, soit directement à Santé Canada, soit indirectement par l'intermédiaire d'une autre source (Tableau 1). Le Tableau 2 présente une analyse plus détaillée du nombre total de cas selon le type de déclarant (initiateur). Au Canada, les détenteurs d'une autorisation de mise sur le marché (DAMM) de produits de santé sont tenus de soumettre à Santé Canada toutes les déclarations canadiennes d'EI graves dans les 15 jours suivant leur réception. Les DAMM sont aussi tenus d'envoyer dans les 15 jours toutes les déclarations d'EI graves et imprévus provenant de l'étranger (EI de l'étranger) dans le cas des produits qu'ils vendent au Canada ainsi qu'à l'étranger. Parmi les cas canadiens d'EI reçus, 7000 (67 %) ont été considérés graves*.

La déclaration canadienne d'EI augmente régulièrement depuis plusieurs années et l'on a enregistré 108 cas de plus en 2006 comparé à 2005 (Fig. 1).

Santé Canada a aussi reçu 252 493 déclarations d'EI de l'étranger en 2006, ce qui représente une augmentation de 43 % par rapport à 2005 (Fig. 2). À cause de ce volume et de la capacité de la base de données du Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM), les déclarations de l'étranger ne sont pas incluses dans la base de données sur les EI canadiens.

Santé Canada remercie toutes les personnes qui ont contribué au programme et encourage l'appui continu de la surveillance post-commercialisation par la déclaration des EI. Pour signaler un EI, aller sur le site www.santecanada.gc.ca/medeffet et :

- remplir et soumettre une déclaration en ligne, ou

Tableau 1 : Source des cas* canadiens d'effets indésirables (EI) reçus par Santé Canada en 2005 et 2006

	N (%) de cas reçus			
Source	2005		2006	
Fabricant	6 482	(62,3)	6 937	(66,0)
Bureau régional de surveillance des EI	3 470	(33,3)	3 370	(32,0)
Autres†	458	(4,4)	211	(2,0)
Total	10 410	(100,0)	10 518	(100,0)

*Cas découlant du regroupement des déclarations initiales, de suivi et reçues en double
†Comprend notamment les associations professionnelles, centres d'hébergement et de soins de longue durée, hôpitaux, médecins, pharmaciens, inspecteurs régionaux de Santé Canada, coroners, dentistes et patients

Tableau 2 : Nombre de cas* canadiens d'EI selon le déclarant (initiateur) en 2005 et 2006

	N (%) de cas			
Déclarant	2005		2006	
Médecin	2 970	(28,5)	3 077	(29,2)
Pharmacien	2 592	(24,9)	2 396	(22,8)
Personnel infirmier	926	(8,9)	806	(7,7)
Professionnel de la santé†	1 267	(12,2)	1 281	(12,2)
Consommateur ou patient	2 304	(22,1)	2 544	(24,2)
Autre	351	(3,4)	414	(3,9)
Total	10 410	(100,0)	10 518	(100,0)

*Cas découlant du regroupement des déclarations initiales, de suivi et reçues en double
†Type non précisé dans la déclaration

*La Loi et le Règlement sur les aliments et drogues définissent un EI grave comme « une réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui est provoquée par toute dose de celle-ci et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort ». Un EI grave et imprévu se définit comme une « réaction indésirable grave à une drogue dont la nature, la gravité ou la fréquence n'est pas indiquée dans les mentions de risque figurant sur l'étiquette de la drogue ».

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

- télécharger et imprimer une copie papier du formulaire de déclaration et l'envoyer par télécopieur sans frais (866 678-6789) ou par la poste à l'un des bureaux régionaux de surveillance des EI (les adresses figurent à la page 2 du formulaire).

On peut aussi déclarer des EI en composant le numéro sans frais 866 234-2345. Les appels seront acheminés automatiquement au bureau régional de surveillance des EI approprié. Les incidents portant sur les appareils médicaux ne sont pas recueillis dans la base de données du PCSEIM et devraient être signalés sans frais en composant le numéro d'urgence de l'Inspectorat (800 267-9675).

Jennifer Lo, BSc, BA, Santé Canada

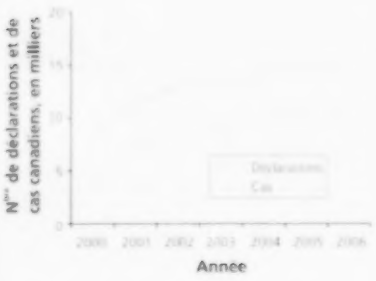

Fig. 1 : Nombre de déclarations et de cas canadiens d'effets indésirables (EI) reçus par Santé Canada de 2000 à 2006. (Les déclarations comprennent les déclarations de suivi, reçues en double et impossibles à saisir. Les cas découlent du regroupement des déclarations initiales, de suivi et reçues en double.)

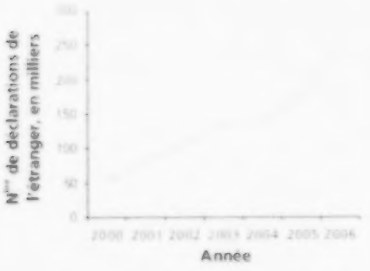

Fig. 2 : Nombre de déclarations d'EI de l'étranger reçues par Santé Canada de 2000 à 2006. (Les déclarations comprennent les déclarations de suivi, reçues en double et impossibles à saisir.)

Sommaire des avis à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs affichés par Santé Canada du 15 novembre 2006 jusqu'au 14 février 2007
(Les avis sont disponibles à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/index_f.html)

Date	Produit	Sujet
9 fév	Ciment acrylique	Complications en vertébroplastie et en kyphoplastie
6 fév	Masques et raccords	Renseignements concernant le rappel des masques et raccords de ventilation spontanée en pression positive continue (CPAP) — Fisher & Paykel Healthcare
1 fev	Produits non homologués pour la dysfonction érectile	Alerte concernant les produits de l'étranger
5 jan	Kang Da	Alerte concernant les produits de l'étranger
5 jan	Qing Zhi	Alerte concernant les produits de l'étranger
21 déc	Xigris	Augmentation du taux de mortalité et du risque d'effets indésirables graves — Eli Lilly Canada Inc.
13 déc	Somnifère à base d'herbes	Avis de ne pas utiliser un produit pouvant créer une dépendance
11 déc	Detox Peptide	Alerte concernant les produits de l'étranger
11 déc	Slim	Alerte concernant les produits de l'étranger
8 déc	Leve-patients	Renseignements d'innocuité concernant les poignées de fixation
7 déc	Robaxacet	Certains contenants sans bouchon à l'épreuve des enfants
1 déc	Iressa	Absence d'avantage par rapport à la survie et augmentation de l'incidence d'hémorragies tumorales — AstraZeneca Canada Inc.
29 nov	Tamiflu	Rapports internationaux de cas d'hallucinations et de comportements anormaux
29 nov	Xylocaine en gelée 2%	Restrictions et mode d'emploi mis à jour de la seringue de plastique uniservice — AstraZeneca Canada Inc.
24 et 23 nov	Vaporisateurs de benzocaine	Méthémoglobinémie
22 nov	Embrun de mer	Risque d'infection bactérienne grave
21 nov	Evra	Thrombo-embolie veineuse et mise à jour de la monographie — Janssen-Ortho Inc.
17 nov	Incubateur	Modification du circuit de contrôle du AirShields Isolette C2000/C2000e — Draeger Medical Canada Inc.

Inscrivez-vous à la liste ***MedEffet*** de Santé Canada pour recevoir gratuitement par courriel le Bulletin et les Avis au sujet des produits de santé. ***Rendez-vous*** à ***www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/subscribe-abonnement/index_f.html***

Bulletin canadien des effets indésirables

Direction des produits de santé commercialisés
Localisateur 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Téléphone 613 954-6522
Télécopieur 613 952-7738

Déclaration sans frais pour professionnels de la santé et consommateurs :
Téléphone 866 234-2345
Télécopieur 866 678-6789

Équipe de rédaction
Ann Sztuke-Fournier, BPharm (Rédactrice en chef)
Ilhemme Djelouah, BScPhm, DIS, AFSA, Biologie Médicale (Université de Paris V)
Gilbert Roy, BPharm
Michel Trottier, BScPhm, RPEBC, RPh
Christianne Scott, BPharm, MBA

Remerciements
Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance, bureaux régionaux de surveillance des EI et personnel de Santé Canada.

Des suggestions?
Vos commentaires sont importants pour nous. Dites-nous ce que vous pensez en communiquant avec nous à l'adresse mhpd_dpsc@hc-sc.gc.ca

Droit d'auteur
© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, 2007. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'en indiquer la source en entier. Il est interdit de l'utiliser à des fins publicitaires. Santé Canada n'accepte pas la responsabilité de l'exactitude ou de l'authenticité des renseignements fournis dans les notifications.

ISSN 1499-9463, Cat no H42-4/1-17-1F

Also available in English

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.